

META-ANALYSE APPLIQUEE AUX TRAVAUX PUBLIES SUR LES EFFETS DES TROUBLES DE SANTE SUR LA REPRODUCTION DE LA VACHE LAITIERE* : Exemple de la quantification des conséquences de la rétention placentaire

Christine Fourichon¹, H. Seegers¹, X. Malher¹ et F. Beaudeau¹

RESUME : L'effet de la rétention placentaire sur l'intervalle vêlage – 1^{ère} insémination (IA), le taux de réussite à la première IA, l'intervalle vêlage – IA fécondante, le nombre d'IA par IA fécondante, a été estimé par méta-analyse. Vingt-neuf articles obtenus via la base de données du CAB de 1987 à 1999 et les sommaires de revues de 1998 à 2000, issus de données postérieures à 1960 en région de production laitière intensive, ont été sélectionnés. Les estimations rapportées sont hétérogènes. Les effets varient selon le mode d'enregistrement des cas, l'ajustement pour les autres troubles et la précocité de la mise à la reproduction, mais pas avec la durée de rétention ou les performances moyennes de reproduction.

SUMMARY : The effect of retained placenta on days to 1st service, conception at 1st service, days to conception and services per conception were assessed by meta-analysis. Twenty-nine papers were selected from the CAB database (1987-1999) and journal contents (1998-2000), excluding studies with data collected prior to 1960 or in non-intensive dairy production regions. Published estimates were heterogeneous. They varied with data recording system, adjustment for other disorders, mean calving to service interval, but not with duration of the retention or average reproduction performance.



I - INTRODUCTION

La rétention placentaire est rencontrée dans presque tous les élevages bovins laitiers. L'incidence moyenne de 8,8 p. cent la classe actuellement au 3^{ème} rang des troubles cliniques des vaches laitières, après les mammites et les boiteries [Fourichon *et al.*, 1999]. Des variations importantes sont observées entre élevages. La rétention placentaire peut altérer l'involution utérine, augmenter le risque d'infection utérine et entraîner une détérioration des performances de reproduction des vaches atteintes. Quantifier les effets de la rétention placentaire sur la reproduction contribue, d'une part, à mieux les prendre en compte lors de l'analyse de problèmes de reproduction dans un

élevage, d'autre part, à estimer l'impact économique de la rétention placentaire dans les élevages. Différentes estimations ont été publiées. Les méthodes de méta-analyse ont été développées pour résumer les résultats de plusieurs expérimentations, en tenant compte de la précision des estimations, et en étudiant les sources d'hétérogénéité des résultats [Petitti, 1994]. L'objectif de cette étude est de quantifier, en résumant les résultats disponibles dans la littérature, les conséquences de la rétention placentaire sur les performances de reproduction des vaches laitières, et de décrire les facteurs de variation de ces effets.

* Communication orale, Journées de l'AEEMA, 18-19 mai 2000

¹ UMR Gestion de la Santé Animale, ENVN-INRA, BP 40706, 44307 Nantes Cedex 03, France

II - MATERIEL ET METHODES

Les publications sur l'effet de la rétention placentaire sur les performances de reproduction ont été systématiquement recherchées dans la base de données bibliographiques CAB de 1987 à 1999. Les mots clés utilisés ont été recherchés dans le thésaurus. De plus, pour les publications récentes, non encore indexées, une recherche sur les titres d'articles dans les sommaires des principales revues concernées de 1998 à 2000 a été réalisée. Les listes de référence des articles obtenus ont ensuite été systématiquement exploitées.

Seuls les articles publiés en revues scientifiques à comité de lecture et en langue anglaise ont été sélectionnés. Ont été exclus ceux dont le protocole n'était pas décrit de façon détaillée, ainsi que ceux issus d'observations antérieures à 1960, ou réalisées dans des régions de production laitière traditionnelle non intensive. Les 29 articles rapportant des effets sur l'intervalle vêlage – 1^{ère} insémination (IVIA1), le taux de réussite à la 1^{ère} insémination (TRIA1), l'intervalle vêlage – insémination fécondante (IVIF) ou le nombre d'inséminations par insémination fécondante (NBIA) ont été retenus pour l'analyse.

Le recueil d'information dans chaque publication a été réalisé systématiquement par écrit, à l'aide d'un questionnaire, par une seule personne. La description détaillée du protocole a porté en particulier sur les

éléments susceptibles d'être associés à des variations des effets mesurés :

- la définition de la rétention placentaire, le mode de diagnostic et enregistrement ;
- les conditions de réalisation de l'étude : origine des données (pays, période), échantillon (nombre de vaches, nombre et type de troupeaux, mode de sélection), caractéristiques des animaux et troupeaux (race, conduite de la reproduction, performances, incidence de la rétention placentaire) ;
- la stratégie d'analyse statistique : méthode d'estimation des effets, contrôle des autres facteurs de variation.

Les estimations d'effets sur les différents critères de reproduction ont été résumées par les méthodes statistiques et graphiques de méta-analyse. Les valeurs et intervalles de confiance à 95 p. cent d'estimations synthétiques résumant plusieurs publications ont été calculées. L'hétérogénéité des valeurs au-delà des fluctuations d'échantillonnage a été recherchée par test du Khi-deux. Les formules suivantes ont été appliquées [Petitti, 1994] :

$$E_s = \frac{\sum_i (p_i E_i)}{\sum_i p_i} \quad p_i = \frac{1}{\text{var}_i} \quad IC = E_s \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_i p_i}} \quad Q = \sum_i \left(p_i (E_s - E_i)^2 \right)$$

- avec E_s estimation synthétique de l'effet,
 E_i estimation de l'effet dans la $i^{\text{ème}}$ étude,
 p_i poids attribué à la $i^{\text{ème}}$ étude,
 var_i variance de l'effet dans la $i^{\text{ème}}$ étude,
 IC limites de l'intervalle de confiance à 95 p. cent de l'estimation synthétique,
 Q statistique comparée à une distribution du Khi-deux à $(n-1)$ degrés de liberté, n étant le nombre d'estimations de l'effet prises en compte.

Pour les publications rapportant un effet non significatif sans fournir de mesure d'effet, une valeur nulle d'effet a été attribuée. Dans le cas où la variance de l'effet n'était pas donnée, elle a été soit recalculée à partir des informations disponibles (intervalle de confiance, ...), soit estimée à partir, d'une part, de la taille d'échantillon, et d'autre part, du niveau de précision des estimations obtenu dans les publications

où le contrôle des autres facteurs de variation était similaire.

Les raisons pouvant expliquer l'hétérogénéité des résultats publiés ont été recherchées dans les sources de données utilisées et dans les protocoles d'étude. Pour cela, des estimations synthétiques ont été calculées pour différents sous-groupes de publications et comparées.

III - RESULTATS

Les effets estimés sur les performances de reproduction varient de façon importante entre études (figures 1 à 4). Les différences entre études ne résultent pas uniquement des fluctuations d'échantillonnage. Les estimations des effets sur l'intervalle vêlage - 1^{ère} insémination, le taux de réussite à la 1^{ère} insémination, l'intervalle vêlage - insémination fécondante, et le nombre d'inséminations présentent une hétérogénéité significative ($p < 0,002$).

Les valeurs les plus élevées ont été obtenues dans des échantillons de taille réduite, à l'exception d'une étude

sur 84 818 lactations dans 116 troupeaux israéliens (dans laquelle aucun ajustement n'a été réalisé) [Francos et Mayer, 1988]. Par ailleurs, une étude sur un très grand échantillon (plusieurs centaines de milliers de lactations, [Joosten *et al.*, 1988]) a un poids très élevé dans les estimations synthétiques du fait de sa très grande précision (figures 1 à 4). Les estimations synthétiques globales des effets, avec ou en excluant ces deux études particulières, sont rapportées tableau I.

FIGURE 1

Effet de la rétention placentaire sur l'intervalle vêlage - première insémination

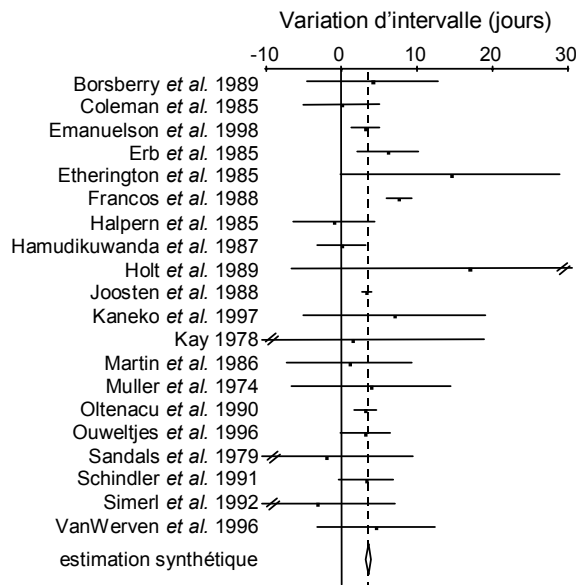


FIGURE 3

Effet de la rétention placentaire sur le nombre d'inséminations par insémination fécondante

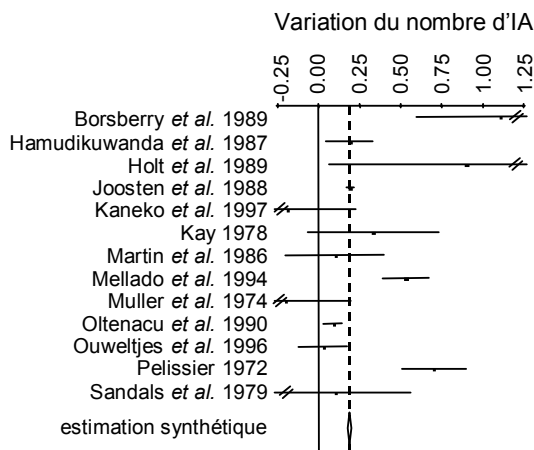


FIGURE 2

Effet de la rétention placentaire sur le taux de réussite à la première insémination

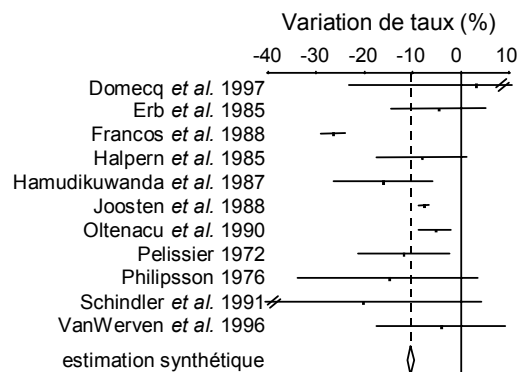
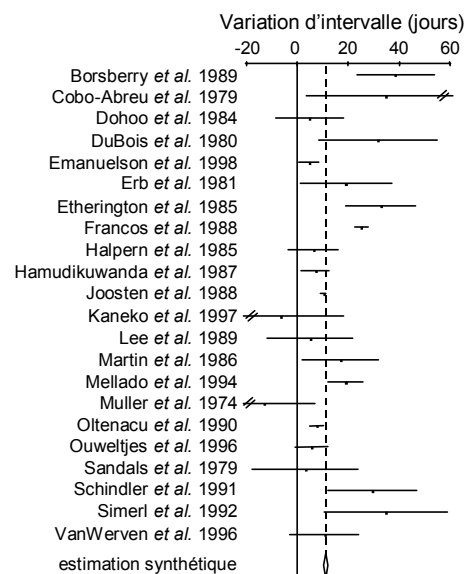


FIGURE 4

Effet de la rétention placentaire sur l'intervalle vêlage - insémination fécondante



Légende : Valeurs et intervalles de confiance des estimations d'effets pour chaque publication (point et trait horizontal) et d'une estimation synthétique globale (losange).

Par ailleurs, les facteurs de variation des effets sont présentés tableau II. Les effets n'augmentent pas pour des délais de rétention du placenta allant de 12 heures à six jours post-partum. Les études dans lesquelles les cas ont été détectés par examen systématique des vaches après vêlage concluent à des effets plus élevés que celles reposant sur l'enregistrement des cas par les éleveurs ou des cas traités par le vétérinaire. L'absence

d'ajustement sur les effets des autres troubles de santé conduit à des estimations plus élevées. Les effets sont comparables quel que soit le niveau moyen des performances de reproduction dans l'échantillon. Ils sont plus élevés dans les échantillons où la mise à la reproduction après le vêlage des vaches est plus précoce.

TABLEAU I

Estimations synthétiques des effets de la rétention placentaire sur les performances de reproduction de la vache laitière (différence de performance entre vaches atteintes et vaches non atteintes) et influence sur les résultats de deux études sur très grands échantillons

	IVIA1 (jours)		TRIA1 (%)		IVIF (jours)		NBIA	
	E _s	IC	E _s	IC	E _s	IC	E _s	IC
Estimation sur toutes les publications	3,5	3,1 ; 3,9	-10,3	-11,2 ; -9,5	11,3	10,6 ; 11,9	0,19	0,17 ; 0,20
Estimation sans Joosten <i>et al.</i> 1988	4,0	3,3 ; 4,7	-18,6	-20,4 ; -16,8	14,3	13,0 ; 15,6	0,17	0,13 ; 0,21
Estimation sans Francos <i>et al.</i> 1988	3,2	2,7 ; 3,6	-7,6	-8,6 ; -6,7	10,0	9,3 ; 10,7	nc	nc
Estimation sans aucun des deux	1,8	0,9 ; 2,6	-7,1	-9,9 ; -4,3	8,6	7,0 ; 10,2	nc	nc

IVIA1 : intervalle vêlage – insémination fécondante ; TRIA1 : taux de réussite à la 1^{ère} insémination ; IVIF : intervalle vêlage – insémination fécondante ; NBIA : nombre d'inséminations par insémination fécondante.

E_s : estimation synthétique, IC : intervalle de confiance à 95 p. cent de l'estimation synthétique, nc : non calculé.

TABLEAU II

Facteurs de variation des estimations synthétiques par méta-analyse des effets de la rétention placentaire sur les performances de reproduction de la vache laitière (différence de performance entre vaches atteintes et vaches non atteintes)

	IVIA1 (jours)		TRIA1 (%)		IVIF (jours)		NBIA	
	E _s	IC	E _s	IC	E _s	IC	E _s	IC
Estimation selon la définition de la rétention placentaire								
expulsion du placenta après 12 h	2,5	-3,4 ; 8,4	nc	nc	27,6	17,1 ; 38,1	0,36	0,10 ; 0,61
expulsion du placenta après 24 h	3,5	3,1 ; 3,9			11,2	10,6 ; 11,9	0,19	0,17 ; 0,20
Estimation selon le mode d'enregistrement des cas								
examen post-partum systématique	6,4	5,1 ; 7,6	-25,8	-28,1 ; -23,5	22,2	20,3 ; 24,1	0,31	0,21 ; 0,41
notés par l'éleveur	3,2	2,7 ; 3,7	-7,8	-8,8 ; -6,8	10,3	9,6 ; 11,0	0,19	0,18 ; 0,21
traités par le vétérinaire	3,1	2,1 ; 4,1	-5,4	-8,6 ; -2,2	6,5	4,5 ; 8,5	0,09	0,04 ; 0,14
Estimation selon l'ajustement sur les autres troubles de santé								
pas d'ajustement	3,7	3,3 ; 4,2	-10,7	-11,6 ; -9,8	11,8	11,1 ; 12,5	0,19	0,18 ; 0,21
ajustement	2,8	2,0 ; 3,7	-6,3	-9,1 ; -3,5	8,2	6,6 ; 9,9	0,15	0,10 ; 0,19
Estimation selon l'intervalle moyen entre vêlage et 1 ^{ère} insémination								
< 80 jours	5,7	4,5 ; 6,9	-24,8	-27,0 ; -22,6	17,5	15,8 ; 19,2	nc	nc
≥ 80 jours	3,3	2,8 ; 3,7	-7,7	-8,7 ; -6,8	10,0	9,3 ; 10,7		

IVIA1 : intervalle vêlage – insémination fécondante ; TRIA1 : taux de réussite à la 1^{ère} insémination ; IVIF : intervalle vêlage – insémination fécondante ; NBIA : nombre d'inséminations par insémination fécondante.

E_s : estimation synthétique, IC : intervalle de confiance à 95 p. cent de l'estimation synthétique, nc : non calculé.

IV - DISCUSSION

La méta-analyse permet de synthétiser plusieurs résultats quantitatifs. Dans un premier temps, il est possible de déterminer si les différences dans les résultats obtenus entre publications sont dues aux fluctuations d'échantillonnage, ou bien correspondent à des discordances. Dans ce deuxième cas, il est possible d'explorer les facteurs de variation des résultats entre études, et de calculer des effets estimés pour différentes situations.

L'approche par méta-analyse connaît cependant certaines limites. Un des inconvénients du recours à des sources publiées est que cela induit un biais de sélection des résultats, du fait en particulier que des résultats non significatifs ont une plus faible probabilité d'être soumis puis acceptés pour publication. Cela est plus particulièrement le cas lors de l'évaluation de méthodes de maîtrise de la santé. Dans le cas de l'évaluation de l'effet des troubles de santé sur la reproduction, ce biais est sans doute plus limité, notamment dans la mesure où la plupart des auteurs cherchent à estimer simultanément l'effet de plusieurs troubles de santé. Pour limiter le biais de publication, l'utilisation de résultats non publiés peut être envisagée, lorsqu'ils sont accessibles et que les informations sur les conditions dans lesquels ils ont été produits sont suffisamment précises.

Des limites à la mise en œuvre d'une méta-analyse sont rencontrées du fait d'informations manquantes dans les publications sources. Dans le cadre de cette étude, certains protocoles ne mentionnaient pas l'ensemble des informations nécessaires pour étudier tous les facteurs de variation supposés des résultats [Fourichon *et al.*, 2000]. Par ailleurs, il est fréquent que lorsqu'un effet n'est pas significatif, aucune estimation ne soit fournie. C'est le cas notamment lorsque la stratégie d'analyse comporte une étape de sélection par modélisation statistique multivariable. Ici, il a été choisi d'attribuer une valeur nulle à l'effet, ce qui peut entraîner une sous-estimation, s'il existait un effet significatif, mais trop faible pour être mis en évidence du fait de la puissance de l'essai. Cependant, exclure

ces résultats non significatifs aurait pour conséquence de surestimer l'effet, sans doute dans une plus large mesure. Enfin, dans certaines publications, des estimations sont rapportées sans information sur leur précision (variance, écart-type, ...). Lorsque c'était possible, un indicateur de précision a été recalculé à partir des informations spécifiques à la publication, mais dans certains cas, seule la taille d'échantillon était connue et une hypothèse a dû être réalisée sur la variance des résultats. Enfin, les méthodes de méta-analyse ont été développées pour synthétiser les résultats d'expérimentations en conditions contrôlées, et leur application à des études observationnelles doit être réalisée avec précaution. En effet, les conditions de réalisation de ces études présentent une plus grande hétérogénéité. L'exploration des facteurs de variation liés aux conditions d'étude est donc particulièrement importante. Par ailleurs, entre enquêtes, il existe une forte disparité des effectifs étudiés. Dans les travaux pris en compte ici, les tailles d'échantillons variaient de quelques dizaines à plusieurs dizaines de milliers de lactations. Le poids accordé aux études de très grande taille étant très fort dans les formules proposées, une étude de sensibilité permet d'évaluer si la suppression d'une étude sur un grand échantillon entraîne ou non une modification importante des estimations synthétiques.

L'effet significatif de la rétention placentaire sur les performances de reproduction a été quantifié. L'amplitude des effets dépend de plusieurs facteurs de variation, en particulier la prise en compte ou non des effets des autres troubles de santé, qui peuvent être associés à la rétention placentaire (notamment les métrites), et la précocité de la mise à la reproduction après le vêlage. Plusieurs estimations peuvent être calculées pour différentes situations. Les publications rapportant ces effets doivent s'attacher à fournir une information détaillée sur les protocoles d'étude, les valeurs des estimations et leur précision, pour permettre une exploitation synthétique par méta-analyse.

V - BIBLIOGRAPHIE

1. BORSBERRY S., DOBSON H. - Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet. Rec.*, 1989, **124**, 217-219.
2. COBO-ABREU R., MARTIN S.W., WILLOUGHBY R.A., STONE J.B. - The association between disease, production and culling in a university dairy herd. *Can. Vet. J.*, 1979, **20**, 191-195.
3. COLEMAN D.A., THAYNE W.V., DAILEY R.A. - Factors affecting reproductive performance of dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1985, **68**, 1793-1803.
4. DOHOO I.R., MARTIN S.W. - Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. IV. Effects of disease on production. *Prev. Vet. Med.*, 1984, **2**, 755-770.
5. DOMEQC J.J., SKIDMORE A.L., LLOYD J.W.,

- KANEENE J.B. - Relationship between body condition scores and conception at first artificial insemination in a large dairy herd of high yielding Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1997, **80**, 113-120.
6. DUBOIS P.R., WILLIAMS D.J. - Increased incidence of retained placenta associated with heat stress in dairy cows. *Theriogenology*, 1980, **13**, 115-121.
 7. EMANUELSON U., OLTENACU P.A. - Incidences and effects of diseases on the performance of Swedish dairy herds stratified by production. *J. Dairy Sci.*, 1998, **81**, 2376-2382.
 8. ERB H.N., MARTIN S.W., ISON N., SWAMINATHAN S. - Interrelationships between production and reproductive diseases in Holstein cows. Path analysis. *J. Dairy Sci.*, 1981, **64**, 282-289.
 9. ERB H.N., SMITH R.D., OLTENACU P.A., GUARD C.L., HILLMAN R.B., POWERS P.A., SMITH M.C., WHITE M.E. - Path model of reproductive disorders and performance, milk fever, mastitis, milk yield, and culling in Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1985, **68**, 3337-3349.
 10. ETHERINGTON W.G., MARTIN S.W., DOHOO I.R., BOSU W.T.K. - Interrelationships between ambient temperature, age at calving, postpartum reproductive events and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. *Can. J. Comp. Med.*, 1985, **49**, 254-260.
 11. FOURICHON C., SEEGER H., BEAUDEAU F., BAREILLE N. - Fréquences et coûts de maîtrise des troubles de santé dans différents systèmes de production bovins laitiers des Pays de la Loire. *Renc. Rech. Ruminants*, 1999, **6**, 195-198.
 12. FOURICHON C., SEEGER H., MALHER X. - Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology*, 2000, **53**, sous presse.
 13. FRANCOIS G., MAYER E. - Analysis of fertility indices of cows with extended postpartum anestrus and other reproductive disorders compared to normal cows. *Theriogenology*, 1988, **29**, 399-412.
 14. HALPERN N.E., ERB H.N., SMITH R.D. - Duration of retained fetal membranes and subsequent fertility in dairy cows. *Theriogenology*, 1985, **23**, 807-813.
 15. HAMUDIKUWANDA H., ERB H.N., SMITH R.D. - Effects of sixty-day milk yield on postpartum breeding performance in Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1987, **70**, 2355-2365.
 16. HOLT L.C., WHITTIER W.D., GWAZDAUSKAS F.C., VINSON W.E. - Early postpartum reproductive profiles in Holstein cows with retained placenta and uterine discharges. *J. Dairy Sci.*, 1989, **72**, 533-539.
 17. JOOSTEN I., STELWAGEN J., DIJKHUIZEN A.A. - Economic and reproductive consequences of retained placenta in dairy cattle. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 53-57.
 18. KANEKO K., KAWAKAMI S., MIYOSHI M., ABUKAWA T., YAMANAKA S., MOCHIZUKI M., YOSHIHARA S. - Effect of retained placenta on subsequent bacteriological and cytological intrauterine environment and reproduction in Holstein dairy cows. *Theriogenology*, 1997, **48**, 617-624.
 19. KAY R.M. - Changes in milk production, fertility and calf mortality associated with retained placentae or the birth of twins. *Vet. Rec.*, 1978, **102**, 477-479.
 20. LEE L.A., FERGUSON J.D., GALLIGAN D.T. - Effect of disease on days open assessed by survival analysis. *J. Dairy Sci.*, 1989, **72**, 1020-1026.
 21. MARTIN J.M., WILCOX C.J., MOYA J., KLEBANOW E.W. - Effects of retained fetal membranes on milk yield and reproductive performance. *J. Dairy Sci.*, 1986, **69**, 1166-1168.
 22. MELLADO M., REYES C. - Associations between periparturient disorders and reproductive efficiency in Holstein cows in northern Mexico. *Prev. Vet. Med.*, 1994, **19**, 203-212.
 23. MULLER L.D., OWENS M.J. - Factors associated with the incidence of retained placentas. *J. Dairy Sci.*, 1974, **57**, 725-728.
 24. OLTENACU P.A., FRICK A., LINDHE B. - Epidemiological study of several clinical diseases, reproductive performance and culling in primiparous Swedish cattle. *Prev. Vet. Med.*, 1990, **9**, 59-74.
 25. OUWELTJES W., SMOLDERS E.A.A., ELVING L., VAN ELDIK P., SCHUKKEN Y.H. - Fertility disorders and subsequent fertility in dairy cattle. *Livest. Prod. Sci.*, 1996, **46**, 213-220.
 26. PELISSIER C.L. - Herd breeding problems and their consequences. *J. Dairy Sci.*, 1972, **55**, 385-391.
 27. PETITTI D.B. - Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*, 246 pages, Oxford University Press, New York, 1994.
 28. PHILIPSSON J. - Studies on calving difficulty, stillbirth and associated factors in Swedish cattle breeds. V. Effects of calving performance and stillbirth in Swedish Friesian heifers on productivity in the subsequent lactation. *Acta Agric. Scand.*, 1976, **26**, 230-234.
 29. SANDALS W.C.D., CURTIS R.A., COTE J.F., MARTIN S.W. - The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle - a case control study. *Can. Vet. J.*, 1979, **20**, 131-135.

30. SCHINDLER H., EGER S., DAVIDSON M., OCHOWSKI D., SCHERMERHORN E.C., FOOTE R.H. - Factors affecting response of groups of dairy cows managed for different calving-conception intervals. *Theriogenology*, 1991, **36**, 495-503.
31. SIMERL N.A., WILCOX C.J., THATCHER W.W. - Postpartum performance of dairy heifers freshening at young ages. *J. Dairy Sci.*, 1992, **75**, 590-595.
32. VAN WERVEN T., SCHUKKEN Y.H., LLOYD J., BRAND A., HEERINGA H.T., SHEA M. - The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate. *Theriogenology*, 1992, **37**, 1191-1203.

